

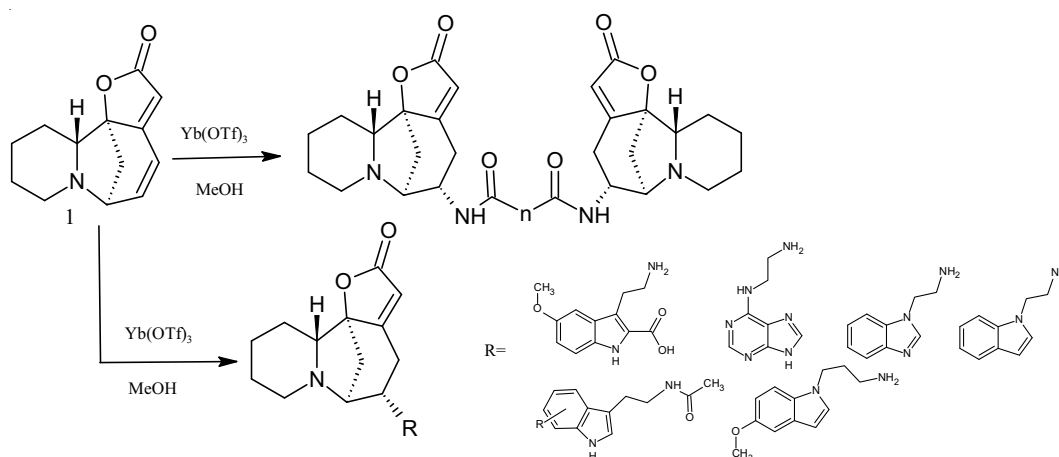
СД-37. СТЕРЕОСПЕЦИФИЧЕСКИЙ СИНТЕЗ ТРИПТАМИНОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ АЛКАЛОИДА СЕКУРИНИНА И ИХ НЕЙРОПРОТЕКТОРНАЯ АКТИВНОСТЬ

С. Г. Клочков, М. Е. Неганова, С. А. Пухов, Е. С. Дубровская

Институт физиологически активных веществ РАН,
142432, Россия, Черноголовка, Северный проезд, 1

E-mail: klochkov@ipac.ac.ru

Возрастзависимые нейродегенеративные заболевания широко распространены во всем мире, и ожидается, что к 2050 г. частота их встречаемости возрастет в три раза. До настоящего времени нет эффективных инструментов профилактики и лечения этих заболеваний, в частности болезни Альцгеймера. Природные соединения представляют собой перспективный источник потенциальных лекарств, но в последние десятилетия интенсивно игнорируются [1]. Ранее применявшийся в медицинской практике алкалоид секуринин содержит в качестве ключевой структуры 6-азабицикло[3,2,1]окт-3-ен, аннелированный с α,β -ненасыщенным γ -лактонным и пиперидиновым циклами. Мы показали, что секуринин **1** присоединяет различные амины по положению 9, приводя к аминопроизводным, являющимся перспективными нейропротекторами [2]. В присутствии катализатора трифлата иттербия, обуславливающего стереоспецифичное протекание процесса, нами синтезирован ряд новых производных.



Были получены двойные конъюгаты секуринина с разной длиной линкера, а также конъюгаты с фармакофорными аминами. Изучен спектр их антиоксидантной и хелатирующей активности, а также способности защищать клетки нейробластомы SK-N-MC от повреждений, вызванных глутаматом и пероксидом.

Показано, что в отличие от самого секуринина его производные защищают клетки нейробластомы SK-N-MC от токсичности глутамата и окислительного стресса, вызванного гидропероксидом. Двойные конъюгаты и конъюгаты с первичными аминами обладают антиоксидантными свойствами и не влияют на потенциал митохондриальной мембраны, но ингибируют индуцированное Ca^{2+} набухание с IC_{50} в микромолярном диапазоне. Этот эффект сопровождается увеличением удержания кальция в митохондриях и не связан с нарушением дыхательной функции митохондрий. Согласно этим результатам полученные нами производные представляют собой перспективные соединения для разработки потенциальных нейропротекторных препаратов.

Библиографические ссылки

1. *Newman D. J., Cragg G. M.* Natural Products as Sources of New Drugs from 1981 to 2014 // *J. Nat. Prod.* 2016. Vol. 79, № 3. P. 629–661.

2. *Клочков С. Г., Афанасьева С. В., Григорьев В. В.* Синтез и биологическая активность аминированных производных алкалоида секуринина. // *Химия природных соединений.* 2008. № 2/3. С. 156–160.

Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований в рамках научного проекта № 18-03-00757 и в рамках Госзадания № 0090-2017-0018.